

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-345778

(43) 公開日 平成 5 年 (1993) 12 月 27 日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 0 9	8829-4C		
	2 3 5	8829-4C		
	2 4 9	8829-4C		
A 6 1 K 31/47	A B E	9360-4C		
	A B F	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全 12 頁) 最終頁に続く

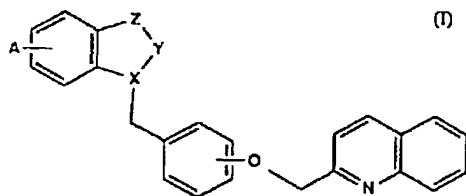
(21) 出願番号	特願平4-327193	(71) 出願人	591072167 リリー インダストリーズ リミテッド イギリス ハムプシャー アールジー21 2 エックスエイ ペイシングストーク キ ングスクレア ロード (番地なし)
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 10 月 23 日	(72) 発明者	ジェレミー ギルモア イギリス サリー ジーユー16 5 エック スユーフリムリー パドック ヒル デイ ンバリー ウォーク 31
(31) 優先権主張番号	9 1 2 2 5 9 0 : 4	(72) 発明者	ジョン リチャード ハリス イギリス サリー ジーユー2 5 キュー ワイ ギルフォード オンズロウ ヴィレ ッジ オーチャード ロード 11
(32) 優先日	1991年10月24日	(74) 代理人	弁理士 中村 稔 (外 6 名)
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		

(54) 【発明の名称】 薬剤組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 ロイコトリエンが原因媒介物である疾患の治療に使用する化合物を提供する。

【構成】 一般式 (I) で表わされる化合物およびその塩ならびにエステル、これらを含む製剤およびその使用。

1 ~ 4 アルキル基、- (C R¹ R²)_x R³ ; x は 1 ~ 4 である)

(式中、A は水素原子または - (C R¹ R²)_x R³ であり ; =X-Y-Z- は =N-CR⁵=CR⁶- , =C=CR⁵-NR⁷- , =N-CR⁵H-CR⁶H- , =N-CR⁵=N- および =N-N=N- から選択されるものである。また、R¹ , R² は H, C₁ ~ 4 アルキル基 ; R³ は -CN, -COOH, テトラゾリル基、-C ONHSO₂-フェニル ; R⁵ , R⁶ , R⁷ は H, C

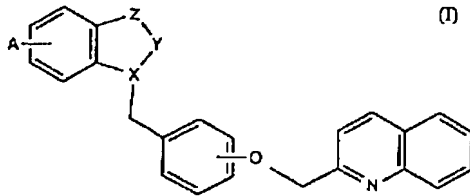
1

2

【特許請求の範囲】

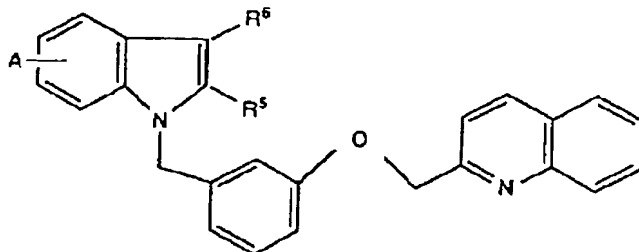
【請求項1】 次式：

【化1】



(式中、Aは水素原子または $-(CR^1 R^2)_x R^3$ であり、その際xは0または1~4であり、 R^1 および R^2 は各々水素原子または $C_1 \sim 4$ のアルキル基であり、 R^3 は $-CN$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル基または $-CONHSO_2 R^4$ であり、その際 R^4 は場合により置換されたフェニル基であり、 $>X-Y-Z-$ は以下の基：
 $>N-CR^5=CR^6-$ 、 $>C=CR^5-NR^7-$ 、 $>N-CR^5H-CR^6H-$ 、 $>N-CR^5=N-$ および
 $>N=N=N-$

(式中、 R^5 および R^6 は各々水素原子、 $C_1 \sim 4$ アルキル基または $-(CR^1 R^2)_x R^3$ でありその際x、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義のものであり、 R^7 は*



(II)

(式中、Aは水素原子、 $-COOH$ 、テトラゾリル基または $-CO-NHSO_2 R^4$ であり、その際 R^4 は場合により置換されたフェニル基であり、 R^5 および R^6 は各々水素原子、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、 $-COOH$ 、テトラゾリル基、 $-CH_2 COOH$ または $-CH_2$ -テトラゾリル基であり、ただしAが水素原子の場合 R^5 および R^6 の少なくとも1つは $-COOH$ 、テトラゾリル基、 $-CH_2 COOH$ 、 $-CH_2$ -テトラゾリルまたは $-CONHSO_2 R^4$ である)で表わされる化合物およびその塩ならびにエステル。

【請求項6】 請求項2~5のいずれか1に記載の化合物またはその薬剤上許容されうる塩もしくはエステルと薬剤上許容されうる担体もしくは希釈剤を含む薬剤配合物。

【請求項7】 ロイコトリエンが原因媒介物である疾患の治療に使用するための請求項2の化合物、またはその薬剤上許容されうる塩もしくはエステル。

【発明の詳細な説明】

Zは本明細書において

※

|

$>N-CR^5=CR^6-$ 、 $>C=CR^5-NR^7-$ 、 $>$

-X-Y-Z-を示し、以下の式

$>N-CR^5H-CR^6H-$ 、 $>N-CR^5=N-$ および

*水素原子、 $C_1 \sim 4$ アルキル基または $-(CR^1 R^2)_x R^3$ でありその際xは1~4であり、そして R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義のものである)で表わされる基から選択され；ただしAが水素原子の場合 R^5 、 R^6 および R^7 の少なくとも1つが $-(CR^1 R^2)_x R^3$ であり；そしてただし $>X-Y-Z-$ が $>N-CR^5=CR^6-$ であり、Aが $-(CR^1 R^2)_x R^3$ であり、xが1~4である場合、 R^3 は $-CONHSO_2 R^4$ である)で表わされる化合物およびその塩ならびにエステル。

【請求項2】 R^3 が $-COOH$ 、テトラゾリル基または $-CONHSO_2 R^4$ である請求項1の化合物。

【請求項3】 $>X-Y-Z-$ が $>N-CR^5=CR^6-$ または $>C=CR^5-NR^7-$ である請求項2の化合物。

【請求項4】 Aが $-COOH$ 、テトラゾリル基、 $-CH_2 COOH$ または $-CH_2$ -テトラゾリルである請求項2および3のいずれか1の化合物。

【請求項5】 次式：

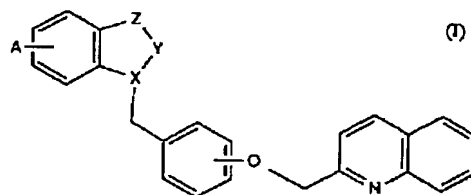
【化2】

30※【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規化合物、これらの製剤および薬剤上の使用に関するものである。

【0002】本発明の化合物は以下の式：

【化3】



(I)

(式中、Aは水素原子または $-(CR^1 R^2)_x R^3$ であり、その際xは0または1~4であり、 R^1 および R^2 は各々水素原子または $C_1 \sim 4$ のアルキル基であり、そして R^3 は $-CN$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル基または $-CONHSO_2 R^4$ であり、その際 R^4 は場合により置換されたフェニル基であり、そして $>X-Y-$

>N=N=N-

(式中、R⁵ およびR⁶ は各々水素原子、C₁~4 アルキル基または-(CR¹R²)_xR³ であり、その際 x、R¹、R² およびR³ は前記定義のものであり、そしてR⁷ は水素原子、C₁~4 アルキル基または-(CR¹R²)_xR³ であり、その際 x は1~4であり、そしてR¹、R² およびR³ は前記定義のものである) から選択され; ただしAが水素原子の場合R⁵、R⁶ およびR⁷ の少なくとも1つが-(CR¹R²)_xR³ であり、そしてただし>X-Y-Z-が>N-CR⁵=CR⁶-、Aが-(CR¹R²)_xR³ およびxが1~4である場合、R³ は-CONHSO₂R⁴ である) で表わされる化合物およびその塩ならびにエステルである。

【0003】本発明化合物は、活性物質の生産のための中間体であるR³ が-CNであるもの以外、ロイコトリエン生成阻害剤、特にロイコトリエン拮抗薬である。すなわち、これらはロイコトリエンが原因媒介物である疾患の治療の使用を示唆している。

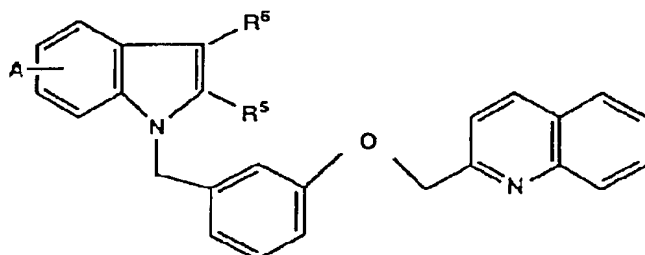
【0004】上記式において、C₁~4 アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびtert-ブチル基であり、好ましくはメチルまたはエチル基である。場合により置換されたフェニル基は、フェニル基またはC₁~4 アルキル基特にメチル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキ*

*シル基、トリフルオロメチル基、C₁~4 アルコキシ基特にメトキシ基およびエトキシ基、ならびにハロゲン原子特にフッ素、塩素または臭素原子から選択された置換基1個以上好ましくは1~3個で置換されたフェニル基である。置換の場合、フェニル基はC₁~4 アルキル基、C₁~4 アルコキシ基およびハロゲン原子から選択される1個の置換基を特にオルト位で有するのが好ましい。

【0005】Aが-(CR¹R²)_xR³ であるかまたは基R⁵、R⁶ およびR⁷ の1つがこの意味である場合、R¹ およびR² は両方とも水素原子であるのが好ましく、そしてxが2、3または4である場合繰り返し単位は同一である必要はないと理解されるべきである。好ましくはxは0または1であるが、基が環窒素原子に接続しているR⁷ の場合xは0をとることができない。-(CR¹R²)_xR³ の好ましい意味は、-COOH、テトラゾリル基、-CH₂COOHおよび-CH₂-テトラゾリル基である。

【0006】>X-Y-Z-の好ましい意味は>N-CR⁵=CR⁶-であり、キノリニルメトキシ基はメタ位に接続するのが好ましい。

【0007】本発明化合物の好ましい群は、次式【化4】



(II)

(式中、Aは水素原子、-COOH、テトラゾリル基または-CONHSO₂R⁴ であり、その際R⁴ は場合により置換されたフェニル基であり、R⁵ およびR⁶ は各々水素原子、C₁~4 アルキル基、-COOH、テトラゾリル基、-CH₂COOHまたは-CH₂-テトラゾリル基であり、ただしAが水素原子である場合R⁵ およびR⁶ の少なくとも1つが-COOH、テトラゾリル基、-CH₂COOH、-CH₂-テトラゾリルまたは-CONHSO₂R⁴ である) で表わされるもの、およびその塩ならびにエステルである。

【0008】さらに好ましい群は、Aが-CONHSO₂R⁴ でありR⁵ およびR⁶ が各々水素原子、C₁~4 アルキル基、-COOHまたはテトラゾリル基であるものである。

【0009】本発明化合物は、異性体を生ずる不斉炭素原子1個以上を含むことがわかるであろう。化合物は通常ラセミ混合物として調製され、そしてこのようなものとして使用するのが都合良いが、しかし所望により個々

の異性体を常法により単離することもできる。このようなラセミ混合物と個々の光学異性体は本発明の一部を形成し、純粋なエナンチオマー形を使用することが好ましい。

【0010】もちろん本発明化合物の塩を調製することができ、このような塩も本発明に含まれる。これらは、よく知られている塩基または酸付加塩のいずれかである。塩基性塩の例としては水酸化アンモニウムおよびアルカリならびにアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩および重炭酸塩から誘導されるもの、ならびに脂肪族および芳香族アミン、脂肪族ジアミンならびにヒドロキシアルキルアミンから誘導される塩である。このような塩の調製に特に有用な塩基は、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、メチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、シクロヘキシルアミンおよびエタノールアミンである。カリウム、ナトリウムおよびリチウム塩形が特に好ましい。

5

【0011】酸付加塩は適当な酸との薬剤上許容されうる非毒性の付加塩であり、たとえば無機酸たとえば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸もしくはリン酸または有機酸たとえば有機カルボン酸たとえばグリコール酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、 α -アセトキシ安息香酸または有機スルホン酸、2-ヒドロキシアタンスルホン酸、トルエン-p-スルホン酸もしくはナフタレン-2-スルホン酸との付加塩が好ましい。

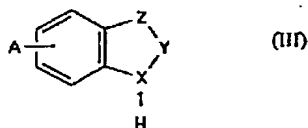
【0012】薬剤上許容されうる塩に加えて、他の酸が本発明に含まれる。これらは、化合物の精製においてまたは他のたとえば薬剤上許容されうる酸付加塩の調製において中間体として働くか、または同定、特性決定もしくは精製に有用である。

【0013】 R^3 が $-COOH$ である場合式 (I) で表わされる化合物のエステルが可能であることがわかるであろう。もちろん、薬剤上許容されうるエステルが好ましく、好ましい化合物は基 R^3 が $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル基であるものである。

【0014】本発明はまた前記式 (I) で表わされる化合物の製法を含むもので、該方法は以下の工程を含む：

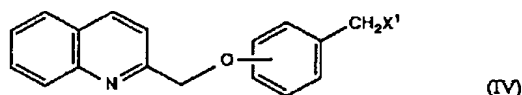
(a) 次式：

【化5】



で表わされる化合物を、次式：

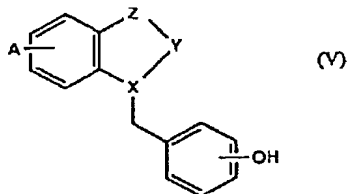
【化6】



(前記各式中、Aおよび $X-Y-Z$ は前記定義のものであり、 R^3 は $-CN$ または $-COOR^8$ であり、その際 R^8 はエステル基であり、そして X^1 は脱離基である) で表わされる化合物と反応させる；

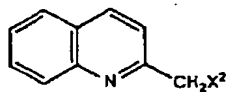
(b) 次式：

【化7】



で表わされる化合物を、次式：

【化8】



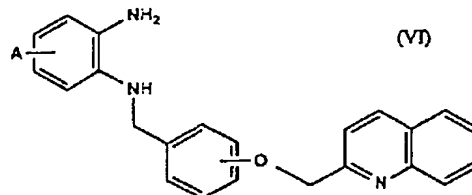
(前記各式中、Aおよび $X-Y-Z$ は前記定義のも

6

のであり、 R^3 は $-CN$ または $-COOR^8$ であり、その際 R^8 はエステル基であり、そして X^2 はハロゲン原子である) で表わされる化合物と反応させる；および

(c) 次式：

【化9】



(式中、Aは前記定義のものであり、 R^3 は $-CN$ または $-COOR^8$ であり、その際 R^8 はエステル基を表わす) で表わされる化合物を、 $HC(OR^9)_3$ または R^9COX^2 (式中、 X^2 はハロゲン原子でありそして R^9 は $C_1 \sim 4$ アルキル基である) で表わされる化合物から選択される環化試薬と反応させるか、または亜硝酸でジアゾ化する。

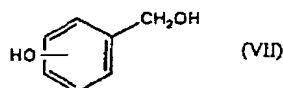
【0015】上記反応は $-CN$ または $-COOR^8$ を有する化合物の調製を導びきこれらの基が不所望な副反応に対し反応物を保護しそして R^3 が別の意味となる化合物へ直ちに転化されうるということが理解されるであろう。たとえば、ニトリルまたは $-COOR^8$ 基を有する中間体を加水分解して遊離カルボン酸含有化合物とする。テトラゾリル誘導体はたとえばアジ化トリブチルスズのようなアジドと反応させることによりニトリルから調製されうる。

【0016】 R^3 が $-CONHSO_2R^4$ である化合物を調製することを望む場合、 $-COOR^8$ 基を有する相当する化合物を適当なスルホンアミド、 $R^4SO_2NH_2$ と反応させるか、または遊離カルボン酸を最初に活性化剤たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジフェニルカルバモイルクロリドと組合せ次いでスルホンアミド、 $R^4SO_2NH_2$ と反応させる。代わりに、遊離カルボン酸を適当な任意に置換されたフェニルスルホニルイソシアネートと反応させることもできる。

【0017】上記変法 (a) に関し、反応は $0^\circ C \sim 50^\circ C$ たとえば $0^\circ C \sim 50^\circ C$ の温度にて不活性有機溶媒たとえばジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中に行なわれるのが好ましい。反応は適当な試薬の使用により助けられるのが好ましい。たとえば、化合物 (I) で表わされる複素環式環における炭素原子との結合を形成することを意図する場合、グリニヤール試薬たとえばメチルマグネシウムブロミドを使用してもよくまたは複素環式環における窒素原子が置換されている場合酸化銀を使用するのが好ましい。複素環式環における窒素原子でアルキル化が必要な場合、塩基たとえば水素化ナトリウムを使用してもよい。

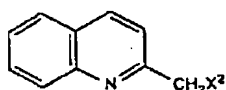
【0018】式(III)で表わされる試薬は公知化合物であるかまたはライムグラーとバッチョ(Laimgruber and Batcho)、Organic Synthesis Coll. 5巻、214~224に記載されている公知の手法によりただちに作られる。

【0019】式(IV)で表わされる化合物は、次式：
【化10】



で表わされる適当なフェノールを、次式：

【化11】

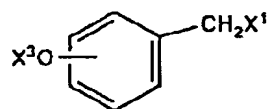


(式中、X² はハロゲン原子である)で表わされるキノリン化合物と縮合させることにより調製される。次いで生成物を適当な試薬たとえばN-クロロスクシンイミドおよびトリフェニルホスフィンと反応させて遊離ヒドロキシ基を脱離基X¹へ転化する。

【0020】変法(b)に関し、反応は好ましくは0℃~50℃たとえば0℃~30℃の温度で、不活性有機溶媒たとえばテトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタン中で実施される。反応は塩基の存在により助けられ、たとえば適当な塩基は水素化ナトリウムまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

*【0021】中間体化合物(V)は、式(VII)で表わされる化合物から最初にフェノール性ヒドロキシ基を保護し生成物を適当な試薬と反応させて脱離基を導入し、次式：

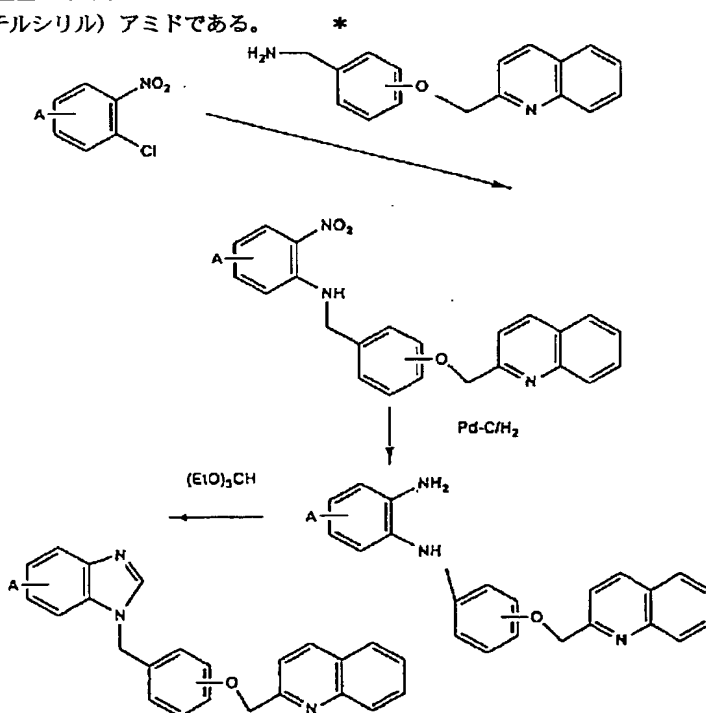
【化12】



10 (式中、X³ は保護基である)で表わされる化合物を得る。適当な複素環と反応させそして保護基を除去して式(V)で表わされる化合物を得る。

【0022】変法(c)に関し、式中=X-Y-Z-が=N-CR⁵=N-または=N-N=N-である化合物が合成における最後の段階でイミダゾリルまたはトリアゾリル環を形成する閉環により、たとえばマッキー(McKee)ら、JACS 68, 1904 (1946)のものと同じルートにより調製される。=X-Y-Z-が=N-CR⁵=N-であるイミダゾール環の形成において、反応は適当な試薬たとえばトリエチルホルメートまたはアシルクロリドと実質的に等モルの割合で還流温度にて実施される。=X-Y-Z-が=N-N=N-であるトリアゾール誘導体の形成において、環化を好ましくは0℃の温度でジアゾ化により行なう。イミダゾール誘導体の合成の例は以下のである：

【化13】



【0023】本発明化合物は薬理的に活性であり、フレイシュ(Fleisch)らの試験(J. Phar

macol. Exp. Ther., 233, 148~157)に示されるようにロイコトリエン拮抗薬である。

単離されたモルモットの気管支ストリップを37℃でク
レブス溶液中に吊るし、95%酸素および5%二酸化炭
素で曝気した。ロイコトリエン(LTC₄ および LTD₄)
に対する濃度反応曲線を作成し、異なった濃度の薬
剤の効果を調べた。レセプター・阻害剤複合体の解離定
数(K_B)をフルヒゴット(Furchgott)法
(フルヒゴットアール エフ(Furchgott
R. F.), Handbook of Experim
ented Pharmacology, ニューヨーク、
33巻, p. 383~385)により計算した。化合物
はまた全肺気抵抗試験(フレイシュラ、前出)において
も有効である。気管支痙攣の測定は、麻酔をかけ人工的
に酸素を供給しているモルモットへ静脈注射したLTD₄
により作られる気管支抵抗の増加として記録された。
また本発明化合物は、オースチンとドラーゼンのインビ
ボモルモット肺機能試験(the in vivo G
uinea Pig Pulmonary Functi
on test of Austen and Dra
zen)(1974), J. Clin. Invest.
53, 1679~1685において静脈内投与量0.0
5μg~5.0mg/kgで、そして変形“ヘリクスハ
イマー(Herxheimer)”試験(Journa
l of Physiology, (ロンドン) 11
7, 251(1952)にて投与量25~200mg/
kgで活性である。“ヘリクスハイマー”試験は、モル
モットにおけるLTD₄誘因気管支痙攣に基づき、これ
はヒトにおける喘息発作に非常に良く似ているものであ
る。

【0024】化合物はまた、ハーベイおよびオズボーン
(Harvey and Osborne), Jour
nal of Pharmacological Me
thods, 9, 147~155(1983)により記
載された試験におけるそれらの活性により示されるよう
にロイコトリエンの形式を阻害する。

【0025】したがって化合物はロイコトリエンが関係
する疾患の治療における治療用途に望ましい。これらに
は、ロイコトリエンが気管支痙攣の原因媒介物であると
考えられる肺系のアレルギー反応たとえばアレルギー性
肺疾患たとえば外因性喘息および産業性喘息たとえば農
夫肺、および他の炎症性疾患たとえば急性または慢性感
染症に関連するものたとえばアレルギー性皮膚疾患、異
所性およびアトピー性湿疹、乾癬、接触性過敏症および
血管神経性浮腫、気管支炎およびのう胞性線維症ならび
にリウマチ熱が含まれる。

【0026】本発明化合物はまた脈管系疾患たとえばシ
ョックおよび虚血性心臓病たとえば冠動脈疾患および心
筋梗塞、脳血管疾患および腎疾患たとえば腎虚血の治療
においても有効である。

【0027】すなわち、本発明はまた保護されていない
形の式(I)で表わされる化合物またはその薬剤上許容

されうる塩とともに薬剤上許容されうる希釈剤または担
体とを含む薬剤組成物を含むものである。

【0028】化合物は様々な投与経路で投与され、たと
えば経口または直腸経路、局所もしくは経腸たとえば注
射もしくは灌注、および特に吸入により投与され、これ
らは薬剤組成物の形で通常使用されうる。このような組
成物は薬剤技術でよく知られた方法で調製され、そして
通常は少なくとも活性化合物1つを含む。本発明の組成
物を作る場合、一般に有効成分を担体と混合するか、ま
たは担体で希釈し、および/またはカプセル、サシェ、
紙もしくは他の密封材料の形である担体内に封入する。
担体が希釈剤として働く場合、これはビヒクル、賦形剤
または有効成分のための基剤として働く固体、半固体ま
たは液体材料である。すなわち、組成物は錠剤、ドロッ
プ、サシェ剤、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁剤、エア
ロゾール(固体としてまたは液体基剤中)、たとえば有
効成分10重量%までを含む軟膏、軟質および硬質ゼラ
チンカプセル剤、坐薬、注射用溶液および懸濁液、およ
び滅菌密閉粉剤の形である。吸入投与に対し、提示され
る特定形態はエアロゾール、アトマイザーおよびペーパ
ライザーを含む。

【0029】適当な担体の幾つかの例はラクトース、デ
キストロース、サッカロース、ソルビトール、マンニト
ール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、ア
ルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、シロップ、メチル
セルロース、メチルーおよびプロピルーヒドロキシベン
ゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱
油である。注射用組成物は、当該技術で公知のように、
配合されて患者へ投与後に有効成分を迅速に、持続して
または遅効的に放出する。

【0030】組成物を単位投与形態で配合した場合、各
単位投与形態は5mg~500mgたとえば25mg~
200mgを含むのが好ましい。用語“単位投与形態”
とは患者および動物に対する単位投与に適する物理的に
別かれた単位に関するもので、各単位は必要な薬剤担体
と組合せて所望の治療効果を生ぜしめるように計算され
た有効物質の予め測定された量を含む。

【0031】活性化合物は広い投与量範囲にわたって有
効であり、たとえば一日当りの投与量は通常0.5~3
00mg/kg、さらに一般的には5~100mg/kg
の範囲である。しかしながら、投与される量は、治療
すべき症状、投与すべき化合物の選択および選択された
投与経路を含む関連した状況に応じて医者により決定さ
れ、したがって上記投与量範囲はいずれにしても本発明
の範囲を限定するものではない。

【0032】本発明を以下の実施例により説明する。

【0033】実施例1

N<1-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベン
ジル)インドール-5-イルカルボニル>-2-メチル
ベンゼンスルホンアミド

a) 4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジルク
ロリド

i) 4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジルア
ルコール

乾燥ジメチルホルムアミド(100ml)中に4-ヒド
ロキシベンジルアルコール(14.46g)が溶解して
いる液を、0~5℃にて窒素雰囲気下で冷却した乾燥ジ
メチルホルムアミド(50ml)中に水素化ナトリウム
(60%油中分散液、5.6g)(石油スピリット40
~60℃で洗浄)が懸濁している攪拌液へ滴加した。混
合物を室温で0.5時間攪拌し次いで0~5℃まで再冷
却しそして乾燥ジメチルホルムアミド(100ml)中
に2-クロロメチルキノリン(20.69g)が溶解し
ている液を滴加した。混合物を室温にて一晩攪拌し、減
圧下に濃縮しそして水で希釈した。冷却し濾過した後、
組成物が得られた。

ii) 4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジルク
ロリド

固体N-クロロスクシンイミド(16.69g)を、0
~5℃にてジクロロメタン(600ml)中に4-(キノ
リン-2-イルメトキシ) ベンジルアルコール(2
6.58g)およびトリフェニルホスフィン(32.8
9g)が溶解している攪拌液へ少しずつ加えた。混合物
をさらに1.5時間0~5℃にて攪拌し、次いで混合物
をフラッシュシリカへ注入しそして減圧下に石油スピリ
ット40~60℃-ジエチルエーテル(2:1)で溶出
することにより迅速に精製した。

【0034】b) i) 1-[4-(キノリン-2-
イルメトキシ) ベンジル] インドール-5-カルボン酸
メチルエステル

室温にて攪拌した乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)
および乾燥テトラヒドロフラン(10ml)の混液中に
メチル5-インドールカルボキシレート(0.54g)
が溶解している液へ水素化ナトリウム(60%油中分散
液、0.15g)を滴加した。反応混合物を15分間攪
拌しそして乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中に4
-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジルクロリド
(0.88g)が溶解している液を滴加した。反応混
合物を室温にて一晩攪拌し、減圧下に蒸発しそしてクロ
ホルムに吸収した。得られた混合物を水とブラインで連
続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそ
して減圧下に蒸発乾固した。残渣を沸とうメタノールで
磨砕し懸濁液を濾過すると白色固体(0.55g)が得
られた、m. p. 159~161℃。

【0035】ii) 1-[4-(キノリン-2-イルメ
トキシ) ベンジル] インドール-5-カルボン酸

水酸化ナトリウム水溶液(2M、30ml)、テトラヒ
ドロフラン(80ml)およびメタノール(40ml)
の混液中に粗製メチルエステル(実施例1b、i))が
溶解している液を一晩攪拌しながら還流した。反応混

物を冷却し、水(200ml)を加え、濁った溶液をジ
エチルエーテル(3回)で洗浄した。得られた水性層を
さらに水(200ml)で希釈し、氷酢酸(5ml)で
酸性化した。得られた沈でん物を濾過し、水、冷メタノ
ールおよびジエチルエーテルで洗浄しそして減圧下に5
0℃で乾燥する白色固体(6.21g)が得られた。少
量をテトラヒドロフランとエタノールの混液から結晶化
した。

【0036】iii) N-<1-[4-(キノリン-
2-イルメトキシ) ベンジル] インドール-5-イルカル
ボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン(40ml)と水(1ml)中にカルボ
ン酸(実施例1b、ii))(3g)、o-トルエン
スルホンアミド(1.38g)および4-ジメチルアミノ
ピリジン(0.45g)が懸濁している攪拌液へ、1-
(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジ
イミド塩酸塩(3.52g)を少しずつ加えた。得られ
た溶液を一晩攪拌した。メタノール(2ml)および1-
(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボ
ジイミド塩酸塩(0.5g)を加え、攪拌をさらに24
時間続けた。反応混合物を水洗(6回)し、有機層を硫
酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして蒸発した。残
渣を、ジクロロメタン/酢酸エチル(1:9、3:7、
1:1)および最後に酢酸エチルを用いて減圧下にフラ
ッシュシリカクロマトグラフィを迅速に行なった。部分
的に精製したフラクションを集め、減圧下に蒸発し、さ
らに溶出液として石油スピリット40~60℃/ジエチ
ルエーテル(3:2、1:1、2:3)を用いてフラッ
ッシュシリカクロマトグラフィにかけた。精製フラクシ
オンを集め減圧下に蒸発すると白色固体(1.7g)が得
られた、m. p. 86~90℃。

【0037】実施例2

N-<1-[4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジ
ル] インドール-4-イルカルボニル>-2-メチル
ベンゼンスルホンアミド

i) 1-[4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベン
ジル] インドール-4-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例1b、i)に記載の方法により、
メチル-インドールカルボキシレートおよび4-キノリ
ン-2-イルメトキシ) ベンジルクロリド(実施例1
a)から調製された、m. p. 128~131℃。

ii) 1-[4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベン
ジル] インドール-4-カルボン酸

この化合物は、実施例1b、ii)に記載の方法によ
り、メチルエステル(実施例2、i)から製造された。
m. p. 181~187℃。

iii) N-<1-[4-(キノリン-2-イルメト
キシ) ベンジル] インドール-4-イルカルボニル>-
2-メチルベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例1b、iii)に記載の方法によ

り、カルボン酸（実施例 1 i））から調製された。サンプルをイソプロピルアルコールから結晶化した。m. p. 85~88℃。

実施例 3

N-〔1-〔4-キノリン-2-イルメトキシ〕ベンジル〕インドール-6-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

1) 1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例 1 b, 1) に記載の方法により、メチル 6-インドールカルボキシレートおよび 4-キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例 1 a）から調製された。m. p. 125~126℃。

1 i) 1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-カルボン酸

この化合物は、実施例 1 b, 1 i) に記載の方法により、メチルエステル（実施例 3, 1)）から調製された。m. p. 221~224℃。

1 i i) N-〔1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例 1 b, 1 i i) に記載の方法により、カルボン酸（実施例 3, 1 i)）から調製された。サンプルをエタノール性塩化水素からその塩酸塩として結晶化した。m. p. 190~195℃。

【0038】実施例 4

N-〔1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-7-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

1) 1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-7-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例 1 b, 1) に記載の方法により、メチル 7-インドールカルボキシレートおよび 4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例 1 a）から調製された。残渣を溶出液として石油スピリット 40~60℃/ジエチルエーテル（2:1, 7:5）を用いてフラッシュシリカクロマトグラフィにより精製した。

1 i) 1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-7-カルボン酸

この化合物は、実施例 1 b, 1 i) に記載の方法により、メチルエステル（実施例 4, 1)）から調製された。m. p. 210~214℃。

1 i i) N-〔1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-7-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例 1 b, 1 i i) に記載の方法により、カルボン酸（実施例 4, 1 i)）から調製された。m. p. 173~176℃。

【0039】実施例 5

N-〔1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

a) 3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド

1) 3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルアルコール

この化合物は、実施例 1 a, 1) に記載された方法により、3-ヒドロキシベンジルアルコールおよび 2-クロロメチルキノリンから調製された。

1 i) 3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド

この化合物は、実施例 1 a, 1 i) に記載された方法により、3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルアルコール（実施例 5 a, 1)）から調製された。

【0040】b) 1) 1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例 1 b, 1) に記載の方法により、メチル 6-インドールカルボキシレートおよび 3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例 5 a）から調製された。

1 i) 1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-カルボン酸

この化合物は、実施例 2 b, 1 i) に記載の方法により、メチルエステル（実施例 5 b, 1)）から調製された。生成物をテトラヒドロフランから結晶化した。m. p. 193~196℃。

1 i i) N-〔1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例 1 b, 1 i i) に記載の方法により、カルボン酸（実施例 5 b, 1 i)）から調製された。m. p. 187~190℃。

【0041】実施例 6

N-〔1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-5-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

1) 1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-5-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例 1 b, 1) に記載の方法により、メチル 5-インドールカルボキシレートおよび 3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例 5 a）から調製された。

1 i) 1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-5-カルボン酸

この化合物は、実施例 1 b, 1 i) に記載の方法により、メチルエステル（実施例 6, 1)）から調製された。

50 1 i i) N-〔1-〔3-（キノリン-2-イルメト

キシ) ベンジル] インドール-5-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例1b, 111)に記載の方法により、カルボン酸(実施例6, 11)から調製された。

【0042】実施例7

N-〔1-〔4-キノリン-2-イルメトキシ) ベンジル] インドール-5-イルカルボニル>-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例1b, 111)に記載の方法により、カルボン酸(実施例1b, 11)および2-ニトロベンゼンスルホンアミドから調製された。生成物をイソプロピルアルコールから結晶化した、m. p. 95~99℃

【0043】実施例8

N-〔1-〔4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジル] インドール-5-イルカルボニル>-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例1b, 111)に記載の方法により、カルボン酸(実施例1b, 11)および4-メトキシベンゼンスルホンアミドから調製された。生成物をイソプロピルアルコールから結晶化した、m. p. 179~181℃

【0044】実施例9

N-〔1-〔4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジル] インドール-5-イルカルボニル>-4-クロロベンゼンスルホンアミド

この化合物は、実施例1b, 111)に記載の方法により、カルボン酸(実施例1b, 11)および4-クロロベンゼンスルホンアミドから調製された。生成物をイソプロピルアルコールから結晶化した、m. p. 96~100℃

【0045】実施例10

1) 1-メチルインドール-6-カルボン酸メチルエステル5℃まで冷却した乾燥ジメチルホルムアミド(30ml)中にメチル6-インドールカルボキシレート(5g)が溶解している攪拌液へ、水素化ナトリウム(60%油中分散液, 1.49g)を少しずつ添加した。反応混合物を5℃で0.5時間攪拌し、次いで乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)中にヨウ化メチル(12.18g)が溶解している液を少しずつ添加した。2時間後、反応混合物を水で希釈し、冷却および濾過後に生成物を得た。

11) 1-メチル-3-〔4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジル] インドール-6-カルボン酸メチルエステル

ジオキサン(15ml)中に1-メチルインドール-6-カルボン酸メチルエステル(実施例10, 1))

(1.5g)および4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジルクロリド(2.43g)が溶解している攪拌液へ、酸化銀(2g)を加え、そして懸濁液を一晩7

0℃に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチルとともに超音波処理し、不溶性物質をセライトを介して濾去した。濾液を蒸発乾固し、残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィにかけ石油スピリット40~60℃/ジエチルエーテル(1:1)で溶出することにより精製すると生成物が白色固体として得られた。少量を石油スピリット40~60℃/ジエチルエーテル(1:1)から結晶化した。

【0046】111) 1-メチル-3-〔4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジル] インドール-6-カルボン酸

水酸化ナトリウム水溶液(2M, 5.9ml)、テトラヒドロフラン(20ml)およびメタノール(10ml)中にメチルエステル(実施例10, 11))(1.73g)が溶解している液を一晩攪拌還流した。反応混合物を冷却、濁るまで水で希釈しそしてジメチルエーテル(2回)で洗浄した。水層を酢酸で酸性化し、得られた沈でん物を濾過し、水洗しそして50℃で減圧下に乾燥すると生成物が白色固体(1g)として得られた。少量をテトラヒドロフラン/エタノールから結晶化した、m. p. 208~212℃

1v) N-〔1-メチル-3-〔4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジル] -インドール-6-イルカルボニル>-2-メチルベンゼンスルホンアミドジクロロメタン(10ml)および水(2滴)中にカルボン酸(実施例10, 111))(205ml)、o-トルエンズルホンアミド(91mg)および4-ジメチルアミノピリジン(30mg)が懸濁している攪拌液へ、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.28g)を滴加した。得られた溶液を一晩攪拌し、メタノール(0.5ml)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.2g)を添加し、さらに24時間攪拌を続けた。溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィにかけ溶出液としてジエチルエーテルおよび次いで、1,4-ジオキサンを用いることにより精製すると白色固体が得られた、m. p. 92~95℃。

【0047】実施例11

1-プロピル-3-〔4-(キノリン-2-イルメトキシ) ベンジル] インドール-6-カルボン酸

1) 1-プロピルインドール-6-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例10, 1)に記載の方法により、メチル-6-インドールカルボキシレートおよびヨウ化プロピルから調製した。反応混合物を減圧下にジメチルホルムアミドの除去により処理し、残渣をジエチルエーテルと水に分配した。さらに有機層を水とブラインで洗浄し、乾燥しそして蒸発した。得られた油状物を石油スピリット40~60℃-ジエチルエーテル(9:1)で

溶出しながらフラッシュシリカクロマトグラフィにかけることにより精製すると生成物が無色油状物として得られた。

11) 1-プロピル-3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例10, 11)に記載の方法により、メチルエステル(実施例22, 1))および4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジルクロリド(実施例1a)から調製した。

111) 1-プロピル-3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸
この化合物は、実施例10, 111)に記載の方法により、メチルエステル(実施例11, 11))から調製した、m. p. 80~82℃

【0048】実施例12

3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-4-カルボン酸

1) 3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-4-カルボン酸メチルエステル

m-ブチルエーテル中にメチルマグネシウムプロミドが溶解している液(1.0M, 10.3ml)を、室温にて窒素雰囲気下に撹拌した乾燥ジメチルホルムアミド(15ml)中にメチルインドール-4-カルボキシレート(1.5g)が溶解している液へ滴加した。混合物を室温にて20分間撹拌し次いで乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)中に4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジルクロリド(実施例1a)(2.35g)が溶解している液を滴加した。混合物を室温にて一晩撹拌し、減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈し、そして水および飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過しそして蒸発した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィにかけ石油スピリット40~60℃-ジエチルエーテル(1:1)で溶出すると生成物が白色固体として得られた。少量を石油スピリット40~60℃-ジエチルエーテル(1:1)から結晶化した、m. p. 148~150℃

11) 3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-4-カルボン酸

この化合物は、実施例10, 111)に記載の方法によりメチルエステル(実施例12, 1))から調製された、m. p. 209~211℃

【0049】実施例13

3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-5-カルボン酸

1) 3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-5-カルボン酸、メチルエステル

この化合物は、実施例12, 1)に記載の方法により、メチルインドール-5-カルボキシレートおよび4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジルクロリド(実

施例1a)から調製された、m. p. 179~180℃
11) 3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-5-カルボン酸

この化合物は、実施例10, 111)に記載の方法により、メチルエステル(実施例13, 1))から調製された、m. p. 227~228℃

【0050】実施例14

3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸

10) 1) 3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸、メチルエステル

この化合物は、実施例12, 1)に記載の方法により、メチルインドール-6-カルボキシレートおよび4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジルクロリド(実施例1a)から調製された。

11) 3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸

この化合物は、実施例10, 111)に記載の方法により、メチルエステル(実施例14, 1))から調製された、m. p. 230~235℃

【0051】実施例15

3-[3-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸

1) 3-[3-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸メチルエステル

この化合物は、実施例10, 11)に記載の方法により、メチルインドール-6-カルボキシレートおよび3-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジルクロリド(実施例5a)から調製された。

30) 11) 3-[3-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-6-カルボン酸

この化合物は、実施例10, 111)に記載の方法により、メチルエステル(実施例15, 1))から調製された、m. p. 221~225℃

【0052】実施例16

3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-1-酢酸1) インドール-1-酢酸メチルエステル

この化合物は、実施例10, 1)に記載の方法により、インドールおよび、プロモ酢酸メチルから調製された。

反応混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈し、そして酢酸エチル(3回)で抽出することにより処理した。集めた抽出液を水(3回)とブラインで洗浄し、乾燥しそして蒸発すると油状物が得られた。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィにかけ石油スピリット40~60℃-ジエチルエーテル(5:1, 2:1)で溶出することにより精製すると、生成物が得られた。

11) 3-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)ベンジル]インドール-1-酢酸メチルエステル

50) この化合物は、実施例10, 11)に記載の方法によ

り、メチルエステル（実施例16, i））および4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例1a）から調製された。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィにかけジクロロメタン-石油スピリット40~60℃（3:1, 4:1）およびジクロロメタンで溶出することにより精製した。生成物をジエチルエーテルから結晶化した。

111) 3-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-1-酢酸

この化合物は、実施例16, 111)に記載の方法により、メチルエステル（実施例16, 111)）から調製された、m. p. 189~192℃。

【0053】実施例17

1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-3-酢酸 i) 1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-3-酢酸メチルエステル

この化合物は、実施例16, i)に記載の方法により、インドール-3-酢酸メチルエステル（J. C. S., 2581, 1955）および4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例1a）から調製された。

11) 1-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-3-酢酸

この化合物は、実施例16, 111)に記載の方法により、メチルエステル（実施例17, i））から調製された。生成物を酢酸エチルから再結晶した、m. p. 163~166℃。

【0054】実施例18

5-〔3-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-イル〕-1H-テトラゾール

i) 6-シアノ-3-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール

この化合物は、実施例12, i)に記載の方法により、6-シアノインドールおよび4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例1a）から調製された。

有効成分

落花生油

一緒に混合した後、適当な装置を用いて混合物を軟質ゼラチンカプセルへ充てんする。

【0057】実施例21

有効成分

PEG4000

PEG4000を溶融し有効成分と一緒に混合した。まだ溶融している間に混合物をカプセル殻へ充てんし、冷★

エアロゾール

有効成分

エタノール

ジクロロジフルオロメタン（プロベラント12）

ジクロロテトラフルオロエタン（プロベラント114）

有効成分をエタノールに溶かす。吸入用エアゾールのために、濃厚液を押出し式アルミニウム缶へ充てんする。

*メトキシ）ベンジルクロリド（実施例1a）から調製された。

11) 5-〔3-〔4-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-6-イル〕-1H-テトラゾール

1, 2-ジメトキシエタン（15ml）中にニトリル（実施例18, i））（0.55g）およびトリブチルスズアジド（0.52g）が溶解している液を24時間攪拌しながら加熱し、その間溶媒を蒸発させた。残渣を水性塩酸（2M）およびメタノールとともに加熱し、次いで溶媒を減圧除去した。残渣を溶出液として酢酸エチルを用いながらフラッシュシリカクロマトグラフィにかけた。生成物を酢酸エチル-石油スピリット40~60℃から結晶化した、m. p. 212~218℃。

【0055】実施例19

5-〔1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-5-イル〕-1H-テトラゾール

i) 5-シアノ-1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール

この化合物は、実施例16, 111)に記載の方法により、5-シアノインドールおよび3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジルクロリド（実施例5a）から調製された。残渣をエタノールから結晶化した。

11) 5-〔1-〔3-（キノリン-2-イルメトキシ）ベンジル〕インドール-5-イル〕-1H-テトラゾール

この化合物は、実施例18, 111)に記載の方法により、ニトリル（実施例19, i））から調製された。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィにかけジクロロメタンとジクロロメタン-メタノール（95:5）で溶出した。生成物をエタノールから結晶化した、m. p. 222~225℃。

【0056】実施例20

軟質ゼラチンカプセル

各軟質ゼラチンカプセルは以下のものを含む：

150mg

150mg

※硬質ゼラチンカプセル

各カプセルは以下のものを含む：

50mg

250mg

★却する。

【0057】実施例22

プロペラント12で缶のガス抜きをし、そして適当に計量する施用バルブで密閉した。1回の作動で排気される

生成物の量は50～100mlで、これは有効成分0.5～1mgに相当する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	弁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A B R	9360-4C		
	A B S	9360-4C		
	A C D	9360-4C		
	A C F	9360-4C		
	A C V	9360-4C		
	A D A	9360-4C		
	A E D	9360-4C		
C 0 7 D 401/14	2 0 9	8829-4C		
	2 3 5	8829-4C		
	2 4 9	8829-4C		